

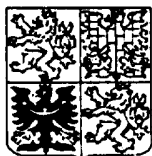
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 280 412

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **4342-89**

(22) Přihlášeno: 17. 07. 89

(40) Zveřejněno: 16. 08. 95

(47) Uděleno: 21. 11. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 01. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 C 209/88**

**C 07 C 211/30**

(73) Majitel patentu:  
SANDOZ AG, Basilej, CH;

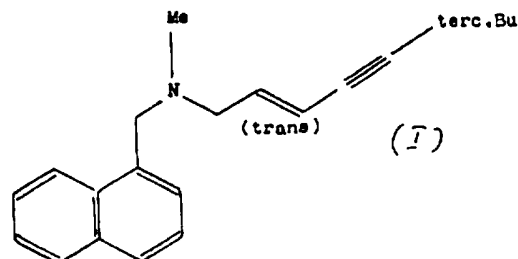
(72) Původce vynálezu:  
Fünfschilling Peter dr., Allschwill, CH;  
Rucktäschel Rudolf dr., Hartheim, DE;

(54) Název vynálezu:

**Způsob dělení izomerů za účelem získání  
(E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)-  
hept-2-en-4-in-1-ylaminu**

(57) Anotace:

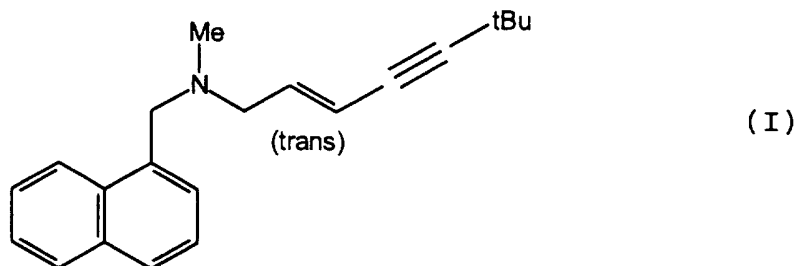
Popisuje se nový a výhodný způsob dělení izomerů za účelem získání (E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)-hept-2-en-4-in-1-ylaminu vzorce I, známého z evropského patentového spisu č. 24 587, ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou, přičemž tento způsob je vhodný pro životní prostředí. Postupuje se tak, že se surová směs, která obsahuje sloučeninu vzorce I a její cis(Z)-izomer ve volné formě jakožto bázi, převede v přítomnosti C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové nebo směsí C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové s alkoholem, odpovídajícím esteru, na sůl za současného srážení trans(E)-izomeru, načež se popřípadě takto získaná sloučenina vzorce I ve formě soli převede na volnou bázi nebo na jinou adiční sůl s kyselinou. Sloučenina vzorce I se používá jako antímykotikum k léčení mykóz, způsobených dermatofyty.



Způsob dělení izomerů za účelem získání (E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-1-ylaminu

### Oblast techniky

Tento vynález se týká nového způsobu dělení izomerů za účelem získání (E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)-hept-2-en-4-in-1-ylaminu vzorce I



ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami.

### Dosavadní stav techniky

Sloučenina vzorce I a její použití jako antimykotika k léčbě mykóz, způsobených dermatofyty, je známa například z evropského patentového spisu č. 24 587.

V příkladu 16 citovaného evropského patentového spisu č. 24 587 je specificky popsána shora zmíněná sloučenina vzorce I a rovněž se uvádí, že se připravuje podle postupů a), c) a e), uvedených v tomto evropském patentovém spisu č. 24 587, analogicky podle příkladů 1, 3 a 6, podrobně popsaných ve zmíněném spisu, které blíže objasňují postupy a), c), popřípadě e).

Podle příkladů 1, 3 a 6 v evropském patentovém spisu č. 24 587 se produkt získává vždy ve formě báze a ve formě směsi, sestávající z cis(Z)- a trans(E)-izomeru, a z této směsi izomerů se získá trans(E)-izomer chromatografickým přes silikagel, přičemž se jako rozpouštědlového systému používá vždy směs toluenu a ethylacetátu, při postupu a) (příklad 1) a e) (příklad 6) v poměru 4:1, a při postupu c) (příklad 3) v poměru 95:5.

Podle údajů, obsažených v evropském patentovém spisu č. 24 587, se vymývá nejdříve trans(E)-izomer a poté cis(Z)-izomer. Potom se báze popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

Tento způsob výroby má tu nevýhodu, že se během chromatografování musí vždy současně přivádět podíl nežádoucího cis-izomeru společně s případně přítomnými vedlejšími produkty. Další nevýhoda spočívá v tom - nehledě na to, že chromatografie pro výrobu větších množství je nežádoucí -, že roztoky bází, které se přitom získávají, jsou pro následující tvorbu soli nevhodné a musí se tudíž znovu odpařovat a odparek se pak musí znovu rozpouštět. Tepelné zatížení báze, ke kterému přitom dochází, je nežádoucí.

V J. med. Chem. 27, 1539-1543 (1984) se uvádí, že izomery se mohou dělit také frakční krystalizací hydrochloridových solí. Přitom však je k získání čistého trans(E)-izomeru nutné dvojnásobné překrystalovávání ze směsi 2-propanolu a diethyletheru. Tato cesta je velmi zdlouhavá a provádí se za použití etherů.

#### Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že nákladné chromatografické dělení bází, popřípadě nepříznivé překrystalovávání hydrochloridů, je možno vypustit a lze je nahradit jednorázovou, jednostupňovou tvorbou soli se současným vysrážením trans(E)-izomeru za použití směsi obou izomerů ve formě bází jako výchozí látky. Kromě toho zbudou veškeré přítomné nečistoty v matečných loužích po srážení, čímž se získá vysoce čistý produkt.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob dělení izomerů za účelem získání (E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-1-ylaminu vzorce I ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinou, který spočívá v tom, že se surová směs, která obsahuje sloučeninu vzorce I a její cis(Z)-izomer ve volné formě jakožto bázi, převede v přítomnosti C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové nebo směsi C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové s alkoholem, odpovídajícím esteru, na sůl za současného srážení trans(E)-izomeru, načež se popřípadě takto získaná sloučenina vzorce I ve formě soli převede na volnou bázi nebo na jinou adiční sůl s kyselinou.

Přitom lze vycházet ze surové směsi, která vedle trans(E)-a cis(Z)-izomeru obsahuje ještě vysoké podíly, například 15 až 30 % (hmotnost/hmotnost), případných dalších nečistot nebo vedlejších produktů, atd. Výchozí materiál obsahuje například 15 až 30 % (hmotnost/hmotnost) cis(E)-izomeru a 70 až 40 % (hmotnost/hmotnost) trans(E)-izomeru. Poměr izomerů trans/cis se pohybuje od přibližně 4:3 do 7:1,5, výhodně pak činí 3:1.

Při provádění postupu podle vynálezu se pracuje v C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové, jako methylesteru, ethylesteru, n-butylesteru nebo izobutylesteru kyseliny octové, zejména ethylacetátu.

Jako další organická rozpouštědla, která se mohou používat ve směsi se shora uvedenými estery organické kyseliny, jsou vhodné zejména alkoholy, které odpovídají zmíněnému esteru, jako například ethanol společně s ethylacetátem, izopropanol společně s izopropylesterem octové kyseliny, atd., výhodně ethanol společně s ethylacetátem.

Výhodně se používá samotného esteru kyseliny octové, zejména ethylesteru této kyseliny.

Jako forem soli se používá výhodně solí s anorganickými kyselinami, zejména hydrochloridu.

Ostatní reakční podmínky jsou analogické jako je tomu u podobných známých metod. Pracuje se výhodně při teplotě od asi -25 °C až do asi 100 °C, výhodně při teplotě od asi 20 do asi 25 °C.

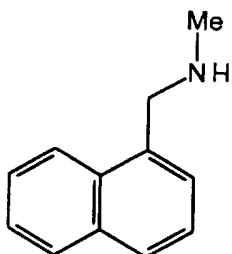
Způsob podle vynálezu umožňuje dělení směsi cis/trans-izomerů v jediném pracovním stupni. To je nanejvýš překvapující. Jako vysoce výhodné se kromě toho ukázalo, že při jednorázovém srážení zbudou v matečném louhu i veškeré nečistoty a tím se získá velmi čistý produkt v potřebné trans(E)-formě. Výhodným je pro tento účel hydrochlorid.

Tím se mohou překvapivě v jednom jediném jednorázovém stupni dosáhnout tři různé efekty, tj. tvorba soli, dělení izomerů a čištění.

Jako výchozí materiál slouží surový produkt předchozího stupně s uvedenou směsí izomerů a případně přítomnými nečistotami, například s poměrem trans(E)/cis(Z) 3:1, ve formě bázi.

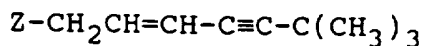
Sloučenina vzorce I ve volné formě se dá převést známým způsobem na adiční soli s kyselinami a obráceně. Výhodnou solí je hydrochlorid. Tak lze z adiční soli s kyselinou, získané podle vynálezu, čisté trans-formy, připravit známým způsobem sloučeninu vzorce I ve volné formě jakožto bázi a z ní pak opět další adiční soli s kyselinami. Je však také možné takto původně získanou sůl znovu překrystalovat, aby se získaly krystalické formy a velikost krystalů, které by byly ještě výhodnější pro galenické použití. Přitom se mohou používat také jiná rozpouštědla a směsi rozpouštědel, také společně s vodou, jako jsou například směsi ethanolu a vody.

Při výhodné formě provedení způsobu podle vynálezu se používá surová směs, která sestává z obou izomerů trans(E) a cis(Z) ve volné formě jakožto báze, která se získá reakcí sloučeniny vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterém

Z znamená odštěpitelnou skupinu.

Tato reakce se provádí analogicky podle známých metod. Sloučenina vzorce II se používá výhodně ve formě adiční soli s kyselinou, například ve formě hydrochloridu, a uvádí se v reakci se sloučeninou vzorce III za obvykle používaných alkalických podmínek ve formě báze. Sloučeniny vzorce III jsou přítomny ve formě

směsi izomerů E a Z. Pracuje se ve vodném roztoku, výhodně za alkalických podmínek, například za použití vodného hydroxidu sodného. Popřípadě se přidá inertní organické rozpouštědlo, například toluen nebo ethanol. Teplota se pohybuje mezi teplotou místnosti a teplotou varu a činí výhodně asi 100 °C. Substituent Z znamená například atom halogenu, výhodně atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, výhodně atom chloru nebo atom jodu, nebo organickou sulfonyloxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, například alkylsulfonyloxyskupinu s výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně mesyloxyskupinu, nebo alkylfenylsulfonyloxyskupinu s výhodně 7 až 10 atomy uhlíku, výhodně tosyloxyskupinu. Substituent Z znamená zejména atom bromu.

Dělení izomerů cis a trans nelze provádět, nebo je lze provádět jen za ztížených okolností, například nákladným dělením a opětovnou přeměnou, na stupni sloučenin vzorce III, vzhledem k tomu, že tyto sloučeniny jsou na straně jedné přítomny ve formě kapaliny a na straně druhé vykazují také tepelnou nestálost a další nevhodné fyzikální vlastnosti, jako je například toxicita a nadměrná reaktivita.

Postup podle vynálezu, který je s ohledem na výrobu sloučeniny vzorce I, která se používá, představuje podstatnou výhodu co do výtěžků, technické proveditelnosti, jakož i s přihlédnutím k ochraně životního prostředí oproti známému postupu lze v jednotlivostech provádět tak, jak je to popsáno v následujícím příkladu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad

(E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-1-ylamin-hydrochlorid

##### a) Výroba surové báze

Do reaktoru o obsahu 1000 litrů se předloží pod atmosférou dusíku 200 litrů vody, potom se přidá 85,0 kg N-methylnaftalen-1-methylamin-hydrochloridu (srov. J. Am. Chem. Soc. 65 [1943] 1984; J. Org. Chem. 12 [1947] 760) a poté se nechá ke směsi za míchání během asi 10 minut přitéci 102 litrů 30% hydroxidu sodného při vnitřní teplotě asi 20 až 30 °C. V důsledku tohoto přidávkou dochází ke slabé exotermní reakci. Potom se reakční směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem (vnitřní teplota asi 100 až 105 °C). Během 90 minut se nechá současně za varu pod zpětným chladičem přitéci 94,4 kg 1-brom-6,6-dimethyl-2-hepten-4-inu (srov. A. Stütz a G. Petrányi, J. Med. Chem. 27 [1984] 1539) (směs E/Z v poměru asi 3:1). Po 3 hodinách reakční doby se reakční směs ochladí v průběhu asi 90 minut na vnitřní teplotu 30 °C. Při ochlazování může vznikat suspenze, která se po přidání 565 litrů toluenu přemění na dobře dělitelnou dvoufázovou směs. Směs se míchá ještě 10 minut při teplotě 30 °C (vnitřní teplota), spodní vodná fáze (asi 325 litrů, pH asi 12) se oddělí, a horní toluenová fáze (asi 700 litrů) se ponechá ve druhém tanku. Spodní, vodná fáze se rozmíchá se 115 litry toluenu v průběhu 5 minut, fáze se ponechají dělit během asi 30 minut, a tato druhá to-

luenová fáze se přidá do shora zmíněného druhého tanku. Spojené toluenové fáze se rozmíchají čtyřikrát vždy se 140 litry vody vždy po dobu 5 minut a opět se nechají rozdělit během vždy 15 minut. Po oddělení spodních, vodných fází, se horní, toluenová fáze (asi 810 litrů) filtruje za použití pomocného filtračního prostředku, například Cellflok<sup>R</sup>, za slabého tlaku dusíku, filtr se promyje 25 litry toluenu a spojené filtráty (asi 835 litrů) se odpaří v reaktoru o obsahu 630 litrů (po částech) (první podíl asi 400 litrů) při vnitřní teplotě asi 40 °C a 55 °C a při sníženém tlaku asi 12 000-4 000 Pa v průběhu asi 5 hodin. Oddestilovaný toluen se recykluje. Kapalný zbytek se zbaví plynu (asi 4 000 Pa, 60 °C) a ochladí se na teplotu 40 °C. Získá se N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-1-ylamin ve formě báze (směs (E) a (Z)-izomerů v poměru asi 3:1) ve formě hnědožlutého, viskózního oleje.

Výtěžek: asi 140 kg (s obsahem asi 79,3 kg trans(E)-izomeru, tj. 66,5 % teorie)

Kvalita: obsah bromidu: asi 100 ppm,  
méně než 2 % výchozího produktu; prokazatelný chromatografii na tenké vrstvě.

#### b) Tvorba soli a dělení izomerů

Asi 50 kg báze, získané způsobem popsaným ad a), která obsahuje 30 kg trans(E)-izomeru, 10 kg cis(Z)-izomeru a 10 kg vedlejších produktů, nečistot a zbytku rozpouštědla, se předloží společně s 10 litry ethylacetátu do reaktoru o obsahu 400 litrů a ke směsi se přidá 205 litrů ethylacetátu. Při teplotě 20 °C (vnitřní teplota) se směs míchá až do úplného rozpuštění, načež se roztok zfiltruje přes 2 µm "Pallfiltr" do druhého reaktoru o obsahu 400 litrů, teplota se upraví na 20 °C (vnitřní teplota) a tlak na 0,05 MPa. Potom se do reaktoru natlačí 6,2 kg plynného chlorovodíku při vnitřní teplotě 20 až 25 °C. Tlak nepřesáhne 0,03 MPa přetlaku. Po ukončení přídatku se odváděný odplyn vede přes pracovní s vodným hydroxidem sodným a potom se pomocí vlhkého indikátorového papírku kontroluje, aby hodnota pH suspenze činila asi 2.

Suspenze (asi 280 litrů) se míchá ještě 4 až 15 hodin při vnitřní teplotě 20 °C a potom se odstředí a reaktor se vypláchne asi 5 litry ethylacetátu. Vlhký produkt na odstředivce se promyje čtyřmi díly 80 litrů ethylacetátu a znovu se odstřeďuje při asi 1000 otáčkách za minutu (ethylacetátové filtráty se zahustí a rozpouštědlo se vrací zpět do okruhu). Získá se asi 40 kg vlhkého produktu, který se vysuší v průběhu 10 hodin při vnější teplotě 50 °C/6665 Pa a v průběhu 5 hodin při vnější teplotě 60 °C/666 až 13330 Pa. Získá se čistý trans(E)-N-methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-ylamin-hydrochlorid.

Výtěžek: 29,1 kg trans(E)-izomeru (tj. 86,2 % teorie)

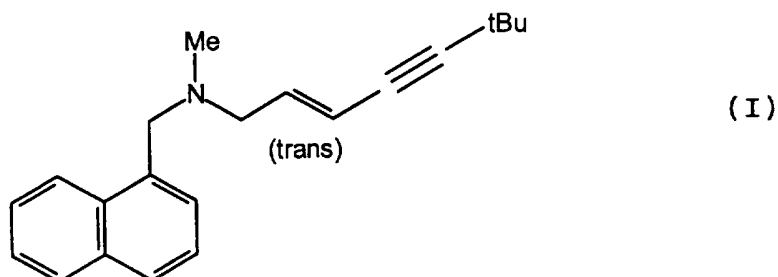
Kvalita: chromatografie na tenké vrstvě: asi 0,3 % maximálně vedlejších produktů včetně cis(Z)-izomeru.

Obsah (titrace pomocí HClO<sub>4</sub>): 100 % ± 2,0 %

Obsah bromidu: < 500 ppm  
 Teplota tání: 203 až 205 °C  
 Ztráta sušením: < 0,5 %

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob dělení izomerů za účelem získání (E)-N-methyl-6,6-di-methyl-N-(1-naftylmethyl)hept-2-en-4-in-1-ylaminu vzorce I



- ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se surová směs, která obsahuje sloučeninu vzorce I a její cis(Z)-izomer ve volné formě jakožto bázi, převede v přítomnosti C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové nebo směsi C<sub>1-4</sub>esteru kyseliny octové s alkoholem, odpovídajícím esteru, na sůl za současného srážení trans(E)-izomeru, načež se popřípadě takto získaná sloučenina vzorce I ve formě soli převede na volnou bázi nebo na jinou adiční sůl s kyselinou.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v přítomnosti ethylacetátu a ethanolu.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v přítomnosti ethylacetátu.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí za použití surové směsi, která obsahuje trans(E)-izomer a cis(Z)-izomer v poměru od 4:1 do 7:1,5.
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí za použití surové směsi, která obsahuje trans(E)-izomer a cis(Z)-izomer v poměru 3:1.
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí za použití surové směsi, která obsahuje 70 až 40 % hmotnost/hmotnost trans(E)-izomeru, 15 až 30 % hmotnost/hmotnost cis(Z)-izomeru a 15 až 30 % hmotnost/hmotnost dalších nečistot nebo vedlejších produktů.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí za použití surové směsi, která obsahuje 60 % hmotnost/hmotnost trans(E)-izomeru, 20 % hmotnost/hmotnost cis(Z)-izomeru, 20 % hmotnost/hmotnost dalších nečistot nebo vedlejších produktů.

---

Konec dokumentu

---